Relevé des maladies transmissibles au Canada

RMTC

NOVEMBRE 2010 • VOLUME 36 • ACS-12
ISSN 1481-8531

Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)

Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)†

Mise à jour sur l'utilisation des vaccins conjugués contre le pneumocoque chez les enfants

Préambule

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'ASPC reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse ce document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin doivent également connaître le contenu des monographies de produit pertinentes. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu des monographies de produit établies par les fabricants des vaccins au Canada. Les fabricants ont fait approuver les vaccins et ont démontré leur innocuité et leur efficacité uniquement lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie du produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'ASPC régissant les conflits d'intérêts, et notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

Introduction

La présente déclaration complète les déclarations antérieures sur les vaccins conjugués contre le pneumocoque[1-3] et fournit des renseignements sur le vaccin conjugué qui vient d'être homologué contre les pneumococcies, Prevnar[MD] 13 (PNEU-C-13). On s'attend à ce que les programmes de vaccination des adultes contre le pneumocoque changent au cours des prochaines années, car d'autres vaccins sont en cours d'élaboration et de nouvelles données sur Synflorix[MC] (PNEU-C-10) et PNEU-C-13 seront publiées. Ces vaccins et les nouvelles indications de produits déjà homologués seront passés en revue dans une ou plusieurs déclarations supplémentaires lorsqu'ils auront été approuvés au Canada. Il ne sera pas question ici du vaccin polysaccharidique 23-valent. Les recommandations concernant son utilisation demeurent inchangées.

Dans la présente déclaration, nous :

- passerons en revue les recommandations existantes du CCNI concernant l'utilisation des vaccins conjugués contre le pneumocoque;
- mettrons à jour l'épidémiologie des pneumococcies au Canada en rapport avec l'introduction du PNEU-C-13;
- ferons le point sur les calendriers d'administration des vaccins conjugués contre le pneumocoque utilisés au Canada;
- effectuerons une recension des écrits sur l'usage de 3 doses (2 doses pour les nourrissons plus 1 dose de rappel) versus quatre doses (trois doses pour les nourrissons plus une dose de rappel) des vaccins conjugués contre le pneumocoque;
- fournirons des informations sur un vaccin 13-valent contre les pneumococcies qui a récemment été homologué
- formulerons des recommandations concernant l'utilisation du vaccin conjugué 13-valent (PNEU-C-13).

---

†La présente déclaration a été rédigée par les Dres Shalini Desai, Allison McGeer, Caroli[illegible]hanh et Denise Elliott et a été approuvée par le CCNI.

†Membres : Dre J. Langley (présidente), Dre B. Warshawsky (vice présidente), Dre S. Isa[illegible]ure exécutive), Dre N. Crowcroft, Mme A. Hanrahan, Dre B. Henry, Dre D. Kumar, Dre S. McNeil, Dre C. Quach-Thanh, Dr B. Seifert, Dre D. Skowronski, Dr C. Cooper, Dre W. Vaudry, Dr R. Warrington, Dr B. Tan, Dre A. McGeer.

Représentants de liaison : Dre B. Bell (Center for Disease Control and Prevention des États-Unis), Mme K. Pielak (Coalition canadienne des infirmières et infirmiers pour l'immunisation), Dre S. Rechner (Collège des médecins de famille du Canada), Dre M. Salvadori (Société canadienne de pédiatrie), S. Pelletier (Association pour la prévention des infections à l'hôpital et dans la communauté), Dre N. Sicard (Association canadienne de santé publique), Dre V. Senikas (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), Dr P. Plourde (Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages), Dr P.Van Buynder (Conseil des médecins hygiénistes en chef), Dr Jason Brophy (Association Canadienne pour la recherché et l'evaluation en immunisation).

Représentants d'office : Mme M. FarhangMehr (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), Dre S. Desai (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), Icol (Dr) James Anderson (ministère de la Défense nationale), Dre Ezzat Farzad (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits – Bureau de la médecine communautaire), Dre J. Xiong (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques), Dre D. Elliott (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), Dr P. Varughese (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Dr R. Pless (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses)

Autres membres du groupe de travail sur le vaccin contre le pneumocoque : Dr J. Kellner, Dre M. Naus, Dr G. Tyrrell, Dr P. de Wals

Aperçu des recommandations antérieures du CCNI relativement aux vaccins conjugués contre le pneumocoque

L'usage du vaccin conjugué heptavalent, Prevnar[MC] (Pneu-C-7), est approuvé au Canada pour les nourrissons depuis 2002. Le CCNI a publié une déclaration[1] recommandant l'ajout de ce vaccin au calendrier de vaccination systématique des nourrissons. Des addenda à cette déclaration ont été publiés à trois reprises : en 2003, pour ajouter des recommandations destinées aux enfants dont la série vaccinale contre le pneumocoque avait été interrompue[2]; en 2006, pour présenter des données sur un autre calendrier à trois doses du PNEU-C-7[3]; et en 2009, pour diffuser des recommandations sur un produit qui venait d'être homologué, PNEU-C-10[4].

L'administration du vaccin conjugué 7 ou 10-valent contre le pneumocoque est présentement recommandée pour tous les enfants canadiens de ≤ 59 mois. En outre, il est recommandé d'administrer le vaccin conjugué 10 valent aux enfants qui n'ont pas été adéquatement immunisés à l'aide du vaccin 10-valent lorsqu'il est nécessaire de les protéger durant des éclosions d'infection pneumococcique due aux sérotypes 1, 5 ou 7F.

Méthodologie

Le CCNI a examiné certains éléments comme le fardeau de la maladie et la population cible, l'innocuité, l'immunogénicité, l'efficacité réelle et virtuelle des vaccins, les calendriers vaccinaux et d'autres aspects de la stratégie globale d'immunisation. Après une évaluation critique de chacune des études, des tableaux sommaires assortis de cotes de qualité des preuves s'inspirant de la hiérarchie méthodologique du CCNI (tableaux 4 et 5) ont été dressés et des recommandations relatives à l'utilisation des vaccins ont été proposées. Le président du groupe de travail et un médecin spécialiste de l'ASPC ont présenté les données probantes et proposé des recommandations au CCNI. Après un examen approfondi des preuves et une consultation des membres à des réunions du CCNI, le Comité a adopté certaines recommandations. Une description des considérations pertinentes, des raisons sous-tendant certaines décisions et des lacunes dans les connaissances est présentée dans le texte de la déclaration. L'ASPC consigne les renseignements de ce processus tout au long de la synthèse des connaissances et de l'élaboration des recommandations.

Les données épidémiologiques ont été recueillies auprès de cinq sources de surveillance des pneumococcies au Canada : les provinces de l'Alberta, de la Colombie-Britannique et du Québec, le Toronto Invasive Bacterial Diseases Network (TIBDN) et le projet Surveillance circumpolaire internationale (SCI). Une recherche des études publiées a été effectuée pour les données de comparaison sur les séries de trois doses et de quatre doses du vaccin conjugué contre le pneumocoque.

Épidémiologie des pneumococcies au Canada

Les données épidémiologiques sur le fardeau de la maladie chez les enfants canadiens ont été examinées dans une déclaration récente du CCNI[4]. On y résume également toutes les sources de données actuellement disponibles sur la surveillance des pneumococcies invasives au Canada; nous ne répéterons donc pas l'exercice. La présente déclaration renferme d'autres données épidémiologiques et une analyse portant particulièrement sur le PNEU-C-13.

L'introduction des programmes de vaccination de l'enfant par le PNEU-C-7 au Canada a été associée à une diminution de plus de 80 % de l'incidence des pneumococcies invasives (PI) chez les enfants, la PI étant définie comme une infection liée à une culture positive pour le *S. pneumoniae* d'un site stérile, qui est causée par des sérotypes contenus dans le PNEU-C-7[5-9].

L'incidence des PI dues à des sérotypes non vaccinaux a cependant augmenté, de sorte que l'incidence générale des PI a un peu moins décliné[5-9]. Entre 2004 et 2009 est survenue une vaste éclosion communautaire d'infection par le sérotype 5, surtout chez des adultes dans l'Ouest du Canada[10]. Dans tout le Canada et dans d'autres pays, la morbidité attribuable à des souches de sérotype 19A, notamment la souche 19A multirésistante aux médicaments, a également augmenté[11-15]. La proportion de PI causée par le sérotype 19A a augmenté de façon constante chez les enfants admis à l'un des centres du programme IMPACT entre 2000 à 2007. Le sérotype 19A a causé 2 % de tous les PI au cours de 2000-2001 et a augmenté à 14 % en 2006-2007. Chez les cas non-attribuables au PNEU-C-7, la proportion de cas attribuables au sérotype 19A est passée de 8 % de tous ces cas en 2000-2001 à 19 % en 2006-2007. De tous les cas de PI causés par des sérotypes évitables par la vaccination, la proportion de PI attribuable au sérotype 19A est passée de 25 à 39 % des sérotypes additionnels présents dans le PNEU-C-13 comparativement au PNEU-C-7 et représentait 62 % des cas causés par des sérotypes additionnels contenus dans le PNEU-C-13 comparativement au PNEU-C-10[5].

Le tableau 1 présente des données sur l'incidence des PI dans diverses régions du Canada en 2007 et 2008 (après la mise en œuvre des programmes de vaccination systématique par le PNEU-C-7). Le tableau 2 fournit de l'information pour les mêmes régions sur le nombre de cas chez les nourrissons de moins de 5 mois. Ces cas sont moins probables d'être directement évitables par la vaccination, bien qu'on puisse indirectement les prévenir grâce à l'immunité collective. La figure 1 montre la proportion des cas enregistrés chez les enfants de 6 mois à 5 ans en 2007 et en 2008 (c'est-à-dire deux années ou plus après la mise en œuvre des programmes de vaccination systématique par le PNEU-C-7 dans toutes les provinces) qui sont attribuables aux sérotypes inclus dans différents vaccins conjugués homologués au Canada. Ces proportions relatives sont similaires chez les enfants de 6 à 12 mois et ceux de 1 à 4 ans.

Tableau 1. Incidence (pour 100 000) des PI et nombre de cas par catégorie de sérotypes chez les enfants de moins de 5 ans, 2007 et 2008

Région[†]	Sérotypes dans le PNEU-C-7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)		Autres sérotypes dans le PNEU-C-10 en plus de ceux du PNEU-C-7 (sérotypes 1, 5, 7F)		Autres sérotypes dans le PNEU-C-13 en plus de ceux du PNEU-C-7 (sérotypes 1,5,7F, 3, 6A,19A)		Autres (sérotypes non inclus dans aucun des vaccins conjugués)	
	2007 Taux (n)	2008 Taux (n)	2007 Taux (n)	2008 Taux (n)	2007 Taux (n)	2008 Taux (n)	2007 Taux (n)	2008 Taux (n)
C.-B.*	3,3 (7)	2,3 (5)	1,9 (4)	0,0 (0)	6,2 (13)	3,7 (8)	5,7 (12)	6,0 (13)
Québec*	3,1 (12)	1,0 (4)	2,8 (11)	1,5 (6)	13,2 (51)	17,8 (71)	12,7 (49)	11,5 (46)
Toronto/Peel*	6,2 (13)	0,0 (0)	0,5 (1)	2,1 (4)	5,7 (12)	11,0 (21)	4,3 (9)	3,2 (6)
Alberta[‡]	1,8 (4)	2,6 (6)	3,7 (8)	0,0 (0)	6,4 (14)	7,5 (17)	7,3 (16)	9,2 (21)
Nord du Canada*	7,8 (1)	7,8 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	7,8 (1)	31,2 (4)	7,8 (1)	54,5 (7)

[†] Des données de surveillance passive en population des pneumococcies invasives sont recueillies pour les provinces de la Colombie-Britannique, de l'Alberta et du Québec et le Nord du Canada (Nord du Labrador, Nord du Québec, Nunavut, Yukon et Territoires du Nord-Ouest) dans le cadre de la Surveillance circumpolaire internationale (SCI); une surveillance active en population est en outre effectuée dans le Grand Toronto et la région de Peel (regroupés sous l'étiquette Toronto). On trouvera des détails sur ces systèmes de surveillance à la référence 4.

* Nombre de cas porteurs de sérotypes inconnus chez les enfants de moins de 5 ans : C.-B., 2 en 2007, et 4, en 2008;
Québec, 8, en 2007 et 7 en 2008; Toronto/Peel, 2 en 2007 et 5 en 2008; Nord du Canada (SCI), aucun.

[‡] D'après le nombre de cas/isolats reçus pour le typage au National Centre for Streptococcus.

Tableau 2. Cas de PI par catégorie de sérotypes chez les nourrissons de 0 à 5 mois (2007 et 2008)

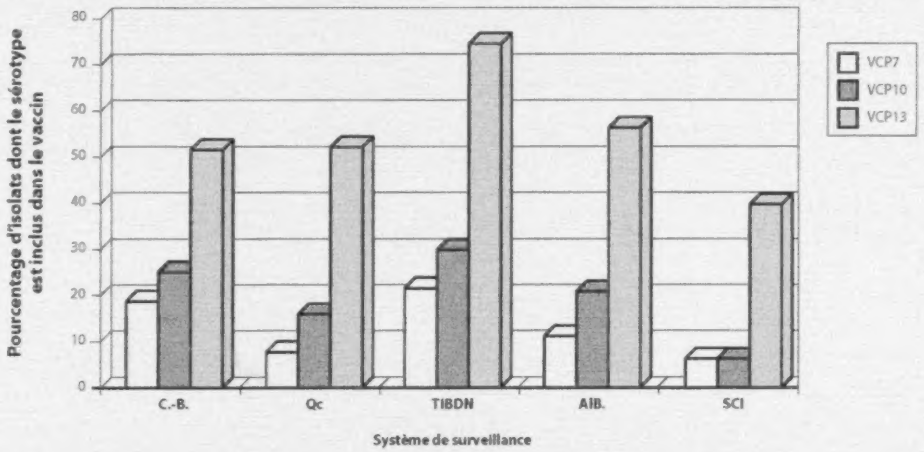
Région[†]	Sérotypes dans le PNEU-C-7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)	Autres sérotypes dans le PNEU-C-10 en plus de ceux du PNEU-C-7 (sérotypes 1, 5, 7F)	Autres sérotypes dans le PNEU-C-13 en plus de ceux du PNEU-C-7 (sérotypes 1,5,7F, 3, 6A,19A)	Autres sérotypes (non inclus dans aucune des formulations pour nourrissons)
	2007 et 2008	2007 et 2008	2007 et 2008	2007 et 2008
C.-B.*	5	1	2	2
Québec*	2	2	10	12
Toronto/Peel*	3	0	1	1
Alberta[‡]	2	1	4	7
Nord du Canada*	1	0	1	0

[†] Des données de surveillance passive en population des pneumococcies invasives sont recueillies pour les provinces de la Colombie-Britannique, de l'Alberta et du Québec et le Nord du Canada (Nord du Labrador, Nord du Québec, Nunavut, Yukon et Territoires du Nord-Ouest) dans le cadre de la Surveillance circumpolaire internationale (SCI); une surveillance active en population est en outre effectuée dans le Grand Toronto et la région de Peel (regroupés sous l'étiquette Toronto). On trouvera des détails sur ces systèmes de surveillance à la référence 4.

* Nombre de cas porteurs de sérotypes inconnus chez les enfants de moins de 6 mois : C.-B., aucun cas; Québec, 1 cas, Toronto/Peel, 1 cas; Nord du Canada (SCI), aucun cas.

[‡] D'après le nombre de cas/isolats reçus pour le typage au National Centre for Streptococcus.

Figure 1. Pourcentage d'isolats qui ont causé des PI chez les enfants de 6 mois à 5 ans en 2007 et 2008 et dont le sérotype est inclus dans les différents vaccins conjugués



Calendriers de vaccination des vaccins conjugués utilisés contre le pneumocoque au Canada, janvier 2010

Par suite de l'approbation du PNEU-C-10 en décembre 2008, un certain nombre de provinces et de territoires ont changé leur produit de choix pour la vaccination antipneumococcique à l'aide des vaccins conjugués. Veuillez vous reporter au site Web de l'ASPC pour des renseignements mis à jour concernant les calendriers et les produits utilisés par les autorités provinciales et territoriales : http://www.phac-aspc.gc.ca/im/ptimprog-progimpt/index-fra.php.

Publications récentes concernant les calendriers de vaccination

Calendrier à trois doses ou à quatre doses de PNEU-C-7

Au moment de la publication de la déclaration du CCNI en mai 2006, deux études publiées[16, 17] avaient décrit l'immunogénicité associée aux calendriers de vaccination de trois doses (2+1) du vaccin PNEU-C-7 (tableau 5). Les deux rapports indiquaient que l'administration de deux doses du PNEU-C-7 à l'âge de 3 et de 5 mois produisait des réponses immunitaires satisfaisantes à l'égard d'autres sérotypes que 6B et 23F, et une troisième dose donnée après l'âge de 12 mois évoquait une forte réponse à tous les sérotypes. Goldblatt et coll. ont confirmé depuis ces résultats pour l'administration des deux doses du PNEU-C-7 à l'âge de 2 et 4 mois et ont constaté que les deux doses du vaccin à l'âge de 2 et 3 mois produisaient une immunogénicité beaucoup plus faible à l'égard des sérotypes 6B et 23F, ainsi que des titres EIA à l'âge de 12 mois plus bas pour les sérotypes 4 et 9V, que les deux doses données à l'âge de 2 et 4 mois[18].

Depuis lors, quatre publications ont évalué l'efficacité clinique des calendriers à trois doses de PNEU-C-7 pour la vaccination systématique des nourrissons (tableau 5). Whitney et coll.[19] ont déterminé à l'aide d'une étude cas/témoins l'efficacité du vaccin PNEU-C-7 durant la pénurie de vaccins aux É-U. (2001-2004). Selon ces données, deux doses administrées avant l'âge de 7 mois assorties d'une dose additionnelle de rappel entre l'âge de 12 et 16 mois étaient associées à une efficacité de 96 % (IC à 95 % : 75-100 %) contre les PI. Vestrheim et coll.[20] ont décrit l'efficacité d'un calendrier à trois doses de PNEU-C-7 chez des enfants norvégiens. Ce programme a été intégré dans le calendrier de vaccination systématique des nourrissons en juillet 2006 et comportait l'administration de doses à l'âge de 3, 5 et 12 mois. Les auteurs se sont servis des données de surveillance nationale pour déterminer l'incidence des PI et les sérotypes responsables chez les enfants de moins de 2 ans. Durant les deux années qui ont précédé l'introduction du PNEU-C-7, l'incidence des PI dues aux sérotypes vaccinaux s'élevait à 47,1 pour 100 000 habitants. Une année après l'introduction du PNEU-C-7, cette incidence est tombée à 13,7 pour 100 000, soit une réduction de 74 % (IC à 95 % : 57-85 %); des baisses similaires ont été obtenues ailleurs avec un calendrier à quatre doses. Une étude cas/témoins sur le PNEU-C-7 réalisée au Québec présente des données pour le Canada[21]. Les cas étaient constitués d'enfants de 2 mois à 59 mois qui avaient eu un épisode de PI entre 2005 et 2007. Les témoins ont été sélectionnés dans le registre provincial de l'assurance-maladie, cinq témoins étant choisis au hasard pour chaque cas. Chez les enfants qui avaient reçu deux doses avant l'âge de 7 mois et une dose de rappel à l'âge de 12-16 mois, l'efficacité estimative du vaccin s'élevait à 100 % (IC à 95 % : 15-100 %). De même, l'étude menée aux Pays-Bas, présentée sous forme de résumé, a fait état d'une réduction de 98 % de l'incidence des PI causées par des sérotypes du PNEU-C-7 chez des enfants admissibles à la vaccination deux ans après l'introduction de la vaccination systématique des nourrissons au moyen d'un calendrier à trois doses[22]. Malgré l'immunogénicité inférieure du sérotype 6B après deux doses (à 2, 4 mois) comparativement à trois doses (2, 4, 6 mois), l'efficacité estimative des trois doses du vaccin contre le sérotype 6B s'établissait à 94 % (IC à 95 % : 77-98 %) dans les études cas/témoins américaines[19]; dans l'étude québécoise, l'efficacité d'une dose ou plus de PNEU C 7 contre le sérotype 6B était de 90 % (IC à 95 % : 49-98 %)[21].

Deux études ont présenté des données sur la colonisation nasopharyngée (NP) après l'utilisation d'un calendrier à trois doses chez des nourrissons. Une étude menée en Israël n'a mis en lumière aucune différence dans le taux de colonisation nasopharyngée par les sérotypes du vaccin PNEU-C-7 chez les enfants ayant reçu trois doses plutôt que quatre doses du vaccin[23]. Dans une étude effectuée aux Pays-Bas, des enfants ont été répartis au hasard en trois groupes : aucun vaccin (témoins), deux doses pour nourrissons (2 et 4 mois) ou deux doses pour nourrissons avec une dose de rappel (2, 4 mois et 11 mois). Des tests ont été effectués chez les enfants et leurs parents pour savoir s'ils étaient des porteurs NP de *S. pneumoniae* à l'âge de 12 mois, de 18 mois et de 24 mois. Dans les deux groupes vaccinés, un moins grand nombre d'enfants et de parents étaient colonisés par *S. pneumoniae*[24] que les témoins, ce qui donne à penser que l'administration de deux ou trois doses de PNEU-C-7 permet de maintenir l'immunité collective.

Deux provinces au Canada recommandent actuellement un calendrier comportant trois doses de PNEU-C-7 chez les enfants en santé link. Durant une pénurie de PNEU-C-7 entre août 2001 et septembre 2004, l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) a approuvé un calendrier à trois doses aux É.-U.; en octobre 2004, cependant, l'ACIP a à nouveau recommandé un calendrier de vaccination systématique des nourrissons à quatre doses[25]. En 2009, 11 des 24 pays au sein de l'Union Européenne qui disposaient de programmes de vaccination au moyen du PNEU-C-7 ont utilisé un calendrier à trois doses chez tous les enfants, et

un douzième (Suisse) a recommandé un calendrier à trois doses chez les enfants en santé, mais un calendrier à quatre doses chez les enfants atteints d'une affection chronique augmentant leur risque de PI[26].

Calendrier comportant trois doses ou quatre doses de PNEU-C-13

Une étude menée en Italie a examiné l'efficacité d'un calendrier à trois doses soit de PNEU-C-13 ou de PNEU-C-7 à l'âge de 3 mois, 5 mois et 11 mois[27]. La plupart des enfants qui ont reçu le PNEU-C-13 présentaient des titres ELISA ≥ 0,35 mcg/mL après les deux doses du vaccin pour nourrissons contre tous les sérotypes sauf 6A, 6B et 23F. Après l'administration d'une dose de rappel pour tout-petits, > 90 % des vaccinés dans les groupes PNEU-C-13 ont obtenu des titres ELISA > 0,35 mcg/mL contre tous les sérotypes. Le profil d'innocuité chez les enfants qui avaient reçu la série de PNEU-C-13 ou de PNEU-C-7 était similaire. Un plus grand nombre de patients dans le groupe PNEU-C-13 ont présenté une irritabilité après une dose ($P < 0,05$) que dans le groupe PNEU-C-7. Autrement, on n'observait aucune différence statistiquement significative dans le pourcentage de patients dans l'un ou l'autre groupe chez lesquels des réactions locales ou des événements indésirables non sollicités avaient été signalés. Un événement indésirable grave a été enregistré dans le groupe PNEU-C-7 (spasmes infantiles). Au moment de la rédaction de la présente déclaration, les résultats d'étude n'étaient accessibles que sous forme d'affiche, et l'on ne dispose pas de plus de renseignements[27].

Prevnar[MD] 13

Composition vaccinale

Le VACCIN ANTIPNEUMOCOCCIQUE CONJUGUÉ 13-VALENT est une solution stérile d'antigènes polysaccharidiques capsulaires de 13 sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F et 23F). Chacun des polysaccharides est conjugué à une protéine vectrice CRM_{197} de la diphtérie avant d'être combiné dans un vaccin polyvalent. La protéine vectrice CRM_{197} est adsorbée sur du phosphate d'aluminium, utilisé comme adjuvant. Chaque dose de 0,5 mL du vaccin contient 4,4 mcg du polysaccharide 6B et 2,2 mcg de chacun des polysaccharides restants.

Le PNEU-C-13 est identique au PNEU-C-7 sauf qu'il contient six sérotypes additionnels, la conjugaison pour le sérotype 19F a été modifiée en vue d'améliorer la stabilité et on a ajouté 0,02 % de polysorbate (Tween) 80 comme émulsifiant ainsi qu'un tampon succinate. Le bouchon de la seringue ne renferme pas de latex.

Le PNEU-C-13 est vendu en seringue monodose, pré-remplie contenant 0,5 mL du vaccin.

Efficacité

On ne dispose actuellement d'aucune donnée sur l'efficacité du PNEU C 13, quelles que soient les indications. On s'attend à ce que pour l'homologation des futurs vaccins conjugués contre le pneumocoque visant à assurer une protection contre les PI chez les enfants, on n'exigera que des données sur l'immunogénicité plutôt que des données sur l'efficacité parce qu'il est impossible d'effectuer des essais contrôlés par placebo et qu'il faudrait mener de très vastes études pour mettre en évidence les différences dans l'incidence des PI entre des vaccins qui ne se distinguent que par quelques sérotypes[28, 29].

Immunogénicité

Un examen des corrélats sérologiques de la protection contre les PI utilisés pour faciliter l'interprétation des études d'immunogénicité a été effectué dans une déclaration récente du CCNI[4].

Plus de 3 000 enfants ont reçu le PNEU-C-13 dans des essais visant à comparer le PNEU-C-7 et le PNEU-C-13 et à évaluer la réponse immunitaire à des vaccins administrés simultanément dans le cadre de calendriers de vaccination systématique des enfants. Aucune étude n'a comparé le PNEU-C-13 avec le PNEU-C-10.

Dans les deux études pivots comparant le PNEU-C-13 et le PNEU-C-7, les critères de non-infériorité pour le paramètre primaire défini – à savoir le pourcentage de nourrissons ayant un titre ELISA (dosage immunoenzymatique) > 0,35 mcg/mL après la série primaire – ont été respectés pour cinq et six des sept sérotypes inclus dans le PNEU-C-7, respectivement[30-33]. Dans les deux études pivots, le titre ELISA obtenu contre le sérotype 6B était inférieur dans le cas du PNEU-C-13 par rapport au PNEU-C-7 (87,3 % vs 92,4 % dans l'étude américaine après l'administration de trois doses du vaccin à l'âge de 2, 4, 6 mois et 77,5 % vs 87,1 % dans l'étude allemande après trois doses du vaccin à l'âge de 2, 3, 4 mois). Les critères de non-infériorité pour tous les paramètres secondaires de la réponse au sérotype 6B ont été respectés, y compris la non-infériorité évaluée par un test d'opsonophagocytose (OPA). Il importe cependant de reconnaître qu'il était difficile de déceler la non infériorité dans le cas de certains paramètres. Les réponses au sérotype 6B étaient significativement plus faibles après les séries primaires administrées à l'âge de 2, 3 et 4 mois (77,5 %) qu'après celles administrées à l'âge de 2, 4, 6 mois (87,3 %). Dans l'étude pivotale allemande, mais non dans l'étude américaine, le sérotype 23F ne satisfaisait pas aux critères primaires de non-infériorité (88,7 % vs 89,5 % des nourrissons ayant un titre d'IgG à l'ELISA de > 0,35 mcg/mL. Tous les critères secondaires avaient été respectés. Lorsqu'on comparait la concentration moyenne géométrique (CMG) par ELISA, les titres obtenus après l'administration du PNEU-C-13 étaient plus faibles que ceux enregistrés après l'administration du PNEU-C-7 contre tous les sérotypes autres que 19F; il n'existait cependant aucune différence apparente dans les

titres évalués par OPA. Comparativement à la CMG à l'ELISA mesurée après deux doses de PNEU-C-7, celle après deux doses de PNEU-C-13 était significativement plus faible contre quatre des sept sérotypes inclus dans le vaccin PNEU-C-7; mais ces différences n'étaient pas présentes lorsqu'on comparait les titres moyens géométriques (TMG) par OPA. La signification clinique de ces différences demeure obscure.

Les auteurs de ces études ont évalué la non-infériorité à l'égard des six sérotypes additionnels contenus dans le PNEU-C-13 en comparant les titres obtenus contre chaque sérotype après l'administration du PNEU-C-13 avec le plus faible titre mesuré contre le sérotype correspondant après la vaccination au moyen du PNEU-C-7. Sur la base de ce critère, la non-infériorité a été établie pour les six sérotypes additionnels dans l'essai allemand, et cinq des six sérotypes additionnels (tous les sérotypes autres que le sérotype 3) dans l'essai américain. Cette différence peut être liée à des variations géographiques dans l'épidémiologie du sérotype 3 de *S. pneumoniae* et la réponse immunitaire à ce sérotype. Dans les essais menés jusqu'à présent, les réponses au sérotype 3 semblaient être similaires aux réponses aux autres sérotypes dans les essais européens, mais étaient bien inférieures aux réponses aux autres sérotypes dans les essais nord-américains. Dans les essais nord-américains effectués jusqu'à maintenant, après une série de trois doses à l'âge de 2, 4 et 6 mois, le pourcentage d'enfants présentant des titres d'IgG à l'ELISA de > 0,35 mcg/mL contre le sérotype 3 variait entre 63,5 % et 79,6 %. À titre comparatif, dans un essai européen, après une série de trois doses à l'âge de 2, 4 et 6 mois, le pourcentage d'enfants ayant des titres d'IgG à l'EIA de > 0,35 mcg/mL contre le sérotype 3 s'élevait à 90,3 % (IC à 95 % : 86,1-93,5 %). On ignore la raison de cette différence ainsi que leurs conséquences sur le plan clinique.

Trois études ont été menées sur l'immunogénicité de doses pour tout-petits du PNEU-C-13 chez les enfants qui n'avaient pas reçu de doses de PNEU-C-13 durant leur première année de vie. Wysocki et coll. ont administré deux doses de PNEU-C-13 à 112 enfants qui avaient entre 12 et 23 mois au moment de la première dose, ainsi qu'une seule dose à 152 enfants âgés de 24 à 72 mois[33]. Plus de 95 % des enfants présentaient une CMG à l'ELISA de > 0,35 mcg/mL après la vaccination contre les 13 sérotypes inclus dans le vaccin, et les CMG étaient comparables ou supérieures à celles obtenues après la série systématique de trois doses pour nourrissons. Grimprel et coll. ont comparé l'effet de l'administration d'une seule dose de PNEU-C-13 à l'âge de 12 mois chez les enfants qui avaient déjà reçu trois doses pour nourrissons soit du vaccin PNEU-C-7 (N=137) ou du vaccin PNEU-C-13 (N=273)[34]. Un mois après la dose pour tout-petits, la CMG à l'EIA et à l'OPA à l'égard des six sérotypes présents dans le PNEU-C-13, mais non dans le PNEU-C-7, était plus élevée chez les enfants qui avaient reçu le PNEU-C-13 avant l'âge de 1 an. Toutefois, 89,9 % (sérotype 6A), 90,1 % (sérotype 5), 93,8 % (sérotype 3), 95,5 % (sérotype 1) et 100 % (sérotypes 7F et 19A) des enfants qui avaient reçu une seule dose du PNEU-C-13 avaient des titres CMG à l'EIA de > 0,35 mcg/mL, et plus de 97,5 % de ces enfants avaient des titres à l'OPA de > 1:8 contre les six sérotypes. Dans le cadre d'une étude ouverte, Silfverdal et coll. ont administré une seule dose du PNEU-C-13 à 116 enfants de 12 mois. Après la vaccination, tous les enfants avaient une CMG à l'ELISA de > 0,35 mcg/mL contre les 13 sérotypes inclus dans le vaccin[35]. Ainsi, une seule dose du PNEU-C-13 administrée à l'âge de 12 mois ou plus tard possède un pouvoir immunogène adéquat, peu importe la série vaccinale pour nourrissons utilisée.

Rares sont les études qui ont analysé l'immunogénicité de doses du vaccin ANTIPNEUMOCOCCIQUE CONJUGUÉ POLYVALENT chez des patients immunodéprimés. Vieira et coll.[37] ont mesuré la réponse immunitaire après l'administration de deux doses du PNEU-C-7 à 48 enfants de 1 à 9 ans souffrant d'insuffisance rénale chronique (qui suivaient un traitement conservateur ou une dialyse). Aucun de ces enfants n'avait déjà reçu de vaccins antipneumococciques. Soixante jours après la deuxième dose de PNEU-C-7, 100 % des enfants suivant un traitement conservateur et 95,8 % des enfants dialysés présentaient des titres CMG de ≥ 0,35 mcg/mL. Meerveld Eggink et coll.[38] ont évalué la réponse immunitaire après deux doses de PNEU-C-7 administrées à six semaines d'intervalle une année après les régimes de conditionnement à intensité réduite pour les greffes de cellules souches allogéniques chez 26 patients âgés de 44 à 67 ans. Plus de 73 % des patients ont produit des titres d'anticorps de ≥ 0,35 mcg/mL, sauf contre le sérotype 6B.

Calendrier et posologie

La dose pour les nourrissons et les enfants de moins de 5 ans est de 0,5 mL. Selon la monographie de produit, la série primaire consiste en trois doses administrées à un intervalle d'environ 2 mois à partir de l'âge de 2 mois, suivies d'une quatrième dose à l'âge de 12 à 15 mois (calendrier 3+1), mais on ajoute également qu'un calendrier 2+1 peut être envisagé (2 mois, 4 mois et entre 11 et 12 mois).

Les enfants de 12 à 23 mois qui sont immunisés pour la première fois au moyen d'un vaccin antipneumococcique conjugué devraient recevoir deux doses du PNEU-C-13, à au moins huit semaines d'intervalle. Les enfants de 24 à 59 mois qui reçoivent pour la première fois un vaccin conjugué contre le pneumocoque n'ont besoin que d'une dose du PNEU-C-13.

Voie d'administration

Il faut administrer le PNEU-C-13 par injection intramusculaire. On doit bien agiter la seringue pour créer une suspension blanche homogène, puis expulser l'air de la seringue avant d'administrer le vaccin.

Doses de rappel et revaccination

On ne dispose d'aucune donnée concernant les doses de rappel ou la revaccination une fois qu'on a terminé la série prévue dans le calendrier de vaccination systématique des enfants.

Tests sérologiques

Il n'est pas indiqué d'effectuer des tests sérologiques systématiques avant ou après la vaccination.

Conditions d'entreposage

Les vaccins doivent être réfrigérés et la température maintenue entre 2 °C et 8 °C. Tout vaccin qui a été congelé devrait être jeté. Dans les cas de rupture temporaire de la chaîne du froid, on a constaté que le PNEU-C-13 demeurait stable à des températures allant jusqu'à 40 °C pendant au plus quatre jours[39]. Les praticiens devraient cependant respecter les protocoles provinciaux habituels pour déterminer la viabilité d'un vaccin après des ruptures de la chaîne du froid.

Administration simultanée d'autres vaccins

Des études qui ont été effectuées sur l'administration du PNEU-C-13 en même temps qu'un certain nombre d'autres antigènes vaccinaux utilisés dans le calendrier vaccinal pour enfants au Canada n'ont pas observé d'effets indésirables sur l'immunogénicité ou le profil d'innocuité. Au nombre de ces autres antigènes figuraient ceux de la diphtérie, du tétanos, de la coqueluche (acellulaire), de *Haemophilus influenzae* de type b, du virus inactivé contre la poliomyélite, du rotavirus, de l'hépatite B, du méningocoque du sérogroupe C, de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle[40]. Comme on le recommande en général pour l'ensemble des vaccins, le PNEU-C-13 devrait être administré à un point différent s'il est injecté en même temps que d'autres vaccins et il faut utiliser une aiguille et une seringue différentes.

Innocuité du vaccin et effets secondaires

Selon les données fournies par les fabricants, un total de 14 études comportant un examen de l'innocuité ont été menées à bien. Voici quelques données qui avaient été publiées en date de septembre 2009.

La formulation du PNEU-C-13 est la même que celle du PNEU-C-7, sauf qu'une modification a été apportée à la conjugaison pour le sérotype 19F et qu'on a ajouté 0,02 % de polysorbate (Tween) 80 ainsi qu'un tampon succinate, deux excipients présents dans d'autres vaccins. Les essais pivots en Allemagne et aux É.-U. ont utilisé une formulation de PNEU-C-13 sans Tween 80. Un essai en Pologne a comparé la réactogénicité de formulations avec et sans Tween 80. On a observé une augmentation légère, mais statistiquement significative, du taux d'induration légère et d'érythème dans le groupe ayant reçu une première et une seconde dose du vaccin contenant du Tween 80, mais aucune différence n'a été relevée dans les effets secondaires locaux modérés ou graves, et un nombre statistiquement moins important de nourrissons ont présenté des effets secondaires généraux après la deuxième dose ($p < 0,05$)[41].

En tout, 2 116[30, 33, 40, 42, 43] enfants ont reçu le PNEU-C-13 plutôt que le PNEU-C-7 comme série primaire. Dans une étude, on a enregistré des différences significatives entre les groupes en ce qui concerne l'incidence de l'induration (28,2 % pour le PNEU-C-13 vs 20,5 % pour le PNEU-C-7, p=0,04) et de l'érythème (27,2 % pour le PNEU-C-13 vs 36,4 % pour le PNEU-C-7, p=0,04) après toute dose[32]. Dans la même étude, une somnolence ou un sommeil prolongé ont été signalés chez un plus grand nombre d'enfants ayant reçu le PNEU-C-7 après la seconde dose de vaccin (53,9 % pour le PNEU-C-13 vs 66,8 % pour le PNEU-C-7, p=0,003)[32]. Dans d'autres études[41, 44-47], on n'a relevé aucune différence statistiquement significative dans les effets secondaires locaux ou généraux. Aucune différence n'a été enregistrée dans les taux d'effets secondaires graves ni dans les effets secondaires imprévus.

Trois études, portant entre autres sur 844 enfants qui avaient reçu le PNEU-C-13, ont comparé l'administration de doses initiales ou de rappel de ce vaccin et du PNEU-C-7 à l'âge de 12 à 15 mois. Aucune différence significative n'a été recensée dans les effets secondaires locaux ou généraux. Seul un événement indésirable grave a été signalé (état de mal asthmatique chez un enfant qui avait reçu le PNEU-C-13) et on a jugé qu'il n'était pas associé au vaccin[32, 48].

Contre-indications et précautions

Le PNEU-C-13 est contre-indiqué pour toute personne ayant des antécédents de réaction anaphylactique à un composant du vaccin, y compris l'anatoxine diphtérique.

Interchangeabilité

Une seule étude a indiqué que chez les enfants qui avaient reçu une série primaire de PNEU-C-7, une dose unique du PNEU-C-13 à l'âge de 12 à 15 mois n'était pas inférieure à une dose de PNEU-C-7 en ce qui concerne les sept sérotypes du PNEU-C-7 et avait induit une réponse immunitaire de ≤ 0,35 mcg/mL à l'ELISA contre les six sérotypes additionnels inclus dans le PNEU-C-13 chez plus de 90 % des enfants[31]. Il n'existait aucune différence significative dans les taux d'effets secondaires associés à la dose de PNEU-C-7 administrée à l'âge de 12 à 15 mois et ceux associés au PNEU-C-13 administré après la série primaire de PNEU-C-7. On ne dispose d'aucune autre donnée sur l'interchangeabilité des vaccins PNEU-C-7 et PNEU-C-13, ou PNEU-C-10 et PNEU-C-13.

Résumé

L'utilisation du PNEU-C-13 est corroborée par des données sur l'immunogénicité indiquant que celui ci assure une protection contre six sérotypes additionnels (y compris 19A) et par le fait que sa formulation est similaire à celle du vaccin PNEU-C-7 dont l'efficacité a été démontrée. On ne dispose pas encore toutefois de données sur l'efficacité clinique réelle ou virtuelle

ni d'aucune preuve directe que les corrélats de l'immunité acquise à l'égard des sept sérotypes du PNEU-C-7 s'appliquent également aux six sérotypes additionnels inclus dans le PNEU-C-13. De plus, lorsqu'on utilise les critères primaires convenus de l'Organisation mondiale de la Santé pour l'évaluation de l'immunogénicité (non-infériorité au PNEU-C-7 pour ce qui est du pourcentage d'enfants dont les IgG sont > 0,35 mcg/mL à l'ELISA[31]), l'immunogénicité de la formulation actuelle du vaccin ANTIPNEUMOCOCCIQUE CONJUGUÉ 13-VALENT à l'égard des sérotypes 6B et 23F est inférieure à celle du PNEU-C-7. Une réduction des titres d'anticorps contre les sérotypes 6B et 23F n'a pas cependant été observée lorsque ces titres étaient mesurés au moyen de tests d'opsonophagocytose, et la plupart des experts croient que ces différences risquent peu d'affaiblir la protection directe contre les pneumococcies invasives. Certains experts ont souligné qu'une réduction des titres ELISA peut être corrélée à une baisse de la protection contre la pneumonie, l'otite moyenne et la colonisation nasopharyngée (et, partant, de l'immunité collective) [47]. Aucune étude n'a comparé l'immunogénicité des vaccins PNEU-C-10 et PNEU C 13. Toutefois, dans des études comparatives du PNEU C 10 et du PNEU C 7, on a relevé une tendance similaire à celle enregistrée dans des études comparant les vaccins PNEU-C-13 et PNEU C 7 : les concentrations d'anticorps contre les sérotypes 6B et 23F mesurées par l'EIA après l'administration du PNEU C 10 sont un peu plus faibles que celles obtenues après la vaccination au moyen du PNEU C 7. Le PNEU C 10 ne contient pas d'antigènes contre les sérotypes 3, 6A ou 19A; il peut cependant conférer une certaine protection contre l'otite moyenne due à des souches non typables de H. influenzae[4].

Au départ, les experts nord-américains recommandaient que les programmes d'administration du vaccin conjugué contre le pneumocoque aux nourrissons offrent le vaccin à l'âge de 2, 4 et 6 mois, ainsi qu'une dose de rappel entre 12 et 18 mois. Bien que l'immunogénicité après deux doses du vaccin (à l'âge de 2 et 4 mois) soit plus faible que celle jugée requise pour assurer une protection directe contre certains sérotypes, il est clair que les calendriers de vaccination des nourrissons qui prévoient trois doses de PNEU-C-7 (à l'âge de 2, 4 mois et entre 11 et 15 mois) entraînent une réduction des infections pneumococciques invasives qu'on ne peut distinguer de celle attribuable aux programmes comportant quatre doses du PNEU-C-7. On ignore si la réduction de l'immunogénicité du PNEU-C-10 et du PNEU-C-13 à l'égard des sérotypes 6B et 23F comparativement au PNEU-C-7 aurait pour effet de diminuer l'efficacité d'un calendrier à trois doses par rapport à un calendrier prévoyant quatre doses des vaccins PNEU-C-10 ou PNEU-C-13. On peut cependant s'attendre à ce que la protection indirecte conférée contre les sérotypes contenus dans le PNEU-C-7 qui a été relevée à la suite de l'introduction des programmes d'administration systématique du vaccin conjugué heptavalent contre le pneumocoque sera également observée contre les six autres sérotypes présents dans le PNEU-C-13 lorsque les programmes de vaccination par PNEU-C-13 seront mis en œuvre. Autrement dit, on pense qu'après l'introduction de programmes de vaccination systématique par le PNEU-C-13, une réduction des PI dues aux six sérotypes additionnels contenus dans le PNEU-C-13 sera observée non seulement chez les enfants vaccinés, mais également chez les personnes non vaccinées (immunité collective). Par exemple, si le PNEU-C-13 était administré uniquement aux enfants de plus de 12 mois, la protection contre le sérotype 19A chez les enfants de moins de 12 mois devrait augmenter parce que ces derniers seraient indirectement protégés par les enfants plus vieux qui ont reçu le vaccin 13-valent. On ignore toutefois le degré d'efficacité de cette protection indirecte, la proportion des enfants plus âgés qui doivent être vaccinés pour que les enfants plus jeunes soient protégés et le laps de temps qui devra s'écouler après le programme de vaccination avant qu'on observe des réductions de la morbidité chez les enfants plus jeunes non vaccinés.

Des données indiquent qu'une seule dose du vaccin conjugué 13-valent est rentable chez les enfants en santé âgés de 24 à 59 mois qui ont reçu la série complète du PNEU-C-7 adaptée à leur âge[48].

Recommandations

Pour les besoins des présentes recommandations, nous considérons que les sujets suivants sont à risque élevé de PI : les enfants qui présentent un déficit immunitaire ou une affection chronique accroissant leur risque réel ou présumé de PI, mais dont la réponse immunitaire aux vaccins conjugués contre le pneumocoque devrait être proche de celle des enfants en santé. Voici quelques uns de ces facteurs de risque :

- Fuite chronique de LCR
- Affection neurologique chronique qui peut nuire à l'évacuation des sécrétions orales[49]
- Implants cochléaires (y compris les enfants qui doivent recevoir des implants)
- Maladies cardiaques ou pulmonaires chroniques (à l'exclusion de l'asthme)
- Diabète sucré mal maîtrisé
- Asplénie (fonctionnelle ou anatomique)
- Anémie falciforme ou autres hémoglobinopathies
- Déficits immunitaires congénitaux impliquant n'importe quelle partie du système immunitaire, y compris l'immunité à médiation humorale (lymphocytes B), l'immunité à médiation cellulaire (lymphocytes T), le système du complément (déficits en properdine ou en facteur D) ou la fonction phagocytaire
- Greffe de cellules souches hématopoïétiques (candidat ou receveur)
- Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

- Traitement immunosuppresseur, y compris l'usage prolongé de corticostéroïdes, chimiothérapie, radiothérapie, traitement après la transplantation d'un organe et usage de certains médicaments antirhumatismaux
- Insuffisance rénale chronique, y compris le syndrome néphrotique
- Néphropathie chronique (y compris l'hépatite B et C ainsi que la cirrhose due à n'importe quelle cause)
- Tumeurs malignes, y compris leucémie et lymphome
- Transplantation d'un organe plein ou de cellules des îlots de Langerhans (candidat ou receveur).

Le tableau 3 (enfants de < 24 mois) et le tableau 4 (enfants de 24 à 59 mois) fournissent des détails sur les calendriers pour le vaccin PNEU-C-13 à l'intention des enfants canadiens, notamment des recommandations relatives au calendrier systématique et les recommandations particulières présentées ci-dessous.

Calendriers de vaccination systématique des nourrissons

1. Le CCNI conclut que les données probantes sont **suffisantes** pour recommander que tous les **calendriers de vaccination systématique des nourrissons** au Canada incluent un vaccin conjugué contre le pneumocoque (recommandation du CCNI de catégorie A);
2. Compte tenu de l'épidémiologie actuelle des PI au Canada et du fardeau accru associé aux sérotypes présents dans le PNEU-C-13 mais non dans d'autres PNEU-C-valent, particulièrement le 19A, le CCNI conclut que les données probantes sont **suffisantes** pour recommander que le vaccin PNEU-C-13 soit le produit à privilégier pour le calendrier de vaccination systématique des nourrissons (recommandation du CCNI de catégorie A);
3. Si l'on tient compte de l'immunité collective (protection indirecte), du remplacement des sérotypes et du coût relatif des vaccins, le choix du vaccin antipneumococcique pour la primovaccination des nourrissons dans une province ou un territoire peut changer avec le temps et dépendra du sérotype local en circulation et de l'épidémiologie des PI selon l'âge. Le CCNI conclut donc que dans l'avenir, il pourrait y avoir des données probantes **suffisantes** pour recommander l'intégration d'un vaccin antipneumococcique conjugué dans le calendrier de vaccination des nourrissons, selon les sérotypes en circulation (recommandation du CCNI de catégorie A);
4. Dans le cas d'un calendrier de 3 doses (2, 4 et 12 à 15 mois) du PNEU-C-7, le CCNI conclut que dans le contexte d'un programme en population, des données probantes **suffisantes** montrent qu'un calendrier à trois doses (2, 4 et 12-15 mois) destiné aux nourrissons en santé est non inférieur à un calendrier à quatre doses (2, 4, 6 et 12-18 mois) (recommandation du CCNI de catégorie A). Il convient de noter que les programmes qui utilisent le calendrier à trois doses devront offrir la troisième dose au début de la deuxième année de vie (à l'âge de 12 mois) pour assurer une protection complète hâtive. Dans le cas du PNEU-C-10 et du PNEU-C-13, le CCNI conclut que les données probantes sont **insuffisantes** pour déterminer si des calendriers à trois doses sont non inférieurs à des calendriers à quatre doses dans le cas des enfants en santé (recommandation du CCNI de catégorie I). Les provinces et territoires qui choisissent d'adopter un programme comportant trois doses de PNEU-C-10 ou 13, devraient continuer d'exercer une surveillance de l'efficacité du programme de vaccination. Dans le cas des nourrissons qui courent un grand risque de PI, le CCNI conclut que les données probantes sont **acceptables** pour recommander un calendrier à quatre doses (recommandation du CCNI de catégorie B);
5. Dans le cas des nourrissons qui ont amorcé une série vaccinale avec un vaccin conjugué, le CCNI conclut qu'il existe des données probantes **acceptables** pour recommander la poursuite de la série avec un vaccin conjugué différent (recommandation du CCNI de catégorie B);

Doses du vaccin ANTIPNEUMOCOCCIQUE CONJUGUÉ POLYVALENT entre l'âge de 12 et 23 mois

Dans le cas des enfants de 12 à 23 mois qui n'ont pas déjà reçu de vaccin conjugué contre le pneumocoque, le CCNI recommande l'administration de deux doses du PNEU-C-13, à au moins huit semaines d'intervalle. **Les enfants dans ce groupe d'âge qui courent un grand risque de PI** devraient également recevoir une dose du PNEU-P-23 lorsqu'ils atteignent l'âge de 24 mois, en respectant un intervalle d'au moins huit semaines entre la dose de PNEU-C-13 et la dose de PNEU-P-23 (recommandation du CCNI de catégorie A). Il convient en outre de noter que les enfants immunodéprimés retireront des bienfaits de l'immunité collective (protection indirecte).

Dans le cas des enfants de 12 à 23 mois qui ont déjà reçu une série complète du vaccin antipneumococcique adapté à leur âge, mais qui n'ont jamais reçu de vaccin PNEU-C-13, le CCNI conclut que :

1. Les données probantes sont **suffisantes** pour recommander que les **enfants en santé (non à risque élevé)** reçoivent une dose du PNEU-C-13 (recommandation du CCNI de catégorie A);
2. À la lumière du petit nombre d'études et d'opinions d'experts, le CCNI conclut que les données probantes sont **acceptables** pour recommander que les **enfants qui courent un grand risque de PI** reçoivent une dose du

PNEU-C-13 à l'âge de 12 mois ou après et une dose du PNEU-P-23 lorsqu'ils atteignent l'âge de 24 mois, l'intervalle entre la dose de PNEU-C-13 et la dose de PNEU-P-23 devant être d'au moins huit semaines (recommandation du CCNI de catégorie B). D'après l'opinion d'experts, les enfants immunodéprimés retireront des bienfaits de l'immunité collective (protection indirecte) contre les sérotypes contenus dans le vaccin.

Dose de rattrapage (entre 24 et 35 mois)

Dans le cas des enfants âgés de 24 à 35 mois, qui n'ont pas déjà reçu un vaccin antipneumococcique ni une série complète, l'administration d'une dose de PNEU-C-13 est recommandée. Les enfants dans ce groupe d'âge qui courent un grand risque de PI devraient également recevoir une dose de PNEU-P-23, en respectant un intervalle d'au moins huit semaines entre la dose de PNEU-C-13 et la dose de PNEU-P-23 (recommandation du CCNI de catégorie A). Il convient de plus de noter que les enfants immunodéprimés retireront des bienfaits de l'immunité collective (protection indirecte).

Dans le cas des enfants de 24 à 35 mois qui ont déjà reçu une série complète du vaccin antipneumococcique adaptée à leur âge, mais qui n'ont pas déjà reçu le vaccin PNEU-C-13, le CCNI conclut que :

1. Les données probantes sont **suffisantes** pour recommander que les **enfants en santé (non à risque élevé)** reçoivent une dose du PNEU-C-13 (recommandation du CCNI de catégorie A);
2. Les données probantes sont **acceptables** pour recommander que les **enfants à risque élevé de PI** reçoivent une dose du PNEU-C-13. Cette dose devrait être administrée que l'enfant ait déjà reçu ou non le PNEU-P-23. Si l'enfant n'a jamais reçu le PNEU-P-23, une dose devrait être administrée en respectant un intervalle d'au moins huit semaines entre la dose de PNEU-C-13 et celle de PNEU-P-23 (recommandation du CCNI de catégorie B). D'après l'opinion d'experts, les enfants immunodéprimés retireront des bienfaits de l'immunité collective (protection indirecte) contre les sérotypes contenus dans le vaccin.

Dose de rattrapage (entre 36 et 59 mois)

Dans le cas des enfants de 36 à 59 mois qui n'ont pas déjà reçu le vaccin contre le pneumocoque ou dont la série n'est pas terminée, il est recommandé d'administrer une dose du PNEU-C-13. **Les enfants dans ce groupe d'âge qui courent un grand risque de PI** devraient également recevoir une dose de PNEU-P-23, en respectant un intervalle d'au moins huit semaines entre la dose de PNEU-C-13 et celle de PNEU-P-23 (recommandation du CCNI de catégorie A). Il convient de plus de noter que les enfants immunodéprimés retireront des bienfaits de l'immunité collective (protection indirecte).

Dans le cas des enfants de 36 à 59 mois qui ont reçu une série vaccinale complète, adaptée à leur âge contre le pneumocoque, mais qui n'ont pas déjà reçu le PNEU-C-13, le CCNI conclut que :

1. Les données probantes sont **suffisantes** pour recommander l'administration d'une seule dose de PNEU-C-13 **aux enfants en santé (non à risque élevé) qui sont d'origine autochtone ou qui fréquentent une garderie** (recommandation du CCNI de catégorie A);
2. Les données probantes sont **acceptables** pour recommander qu'on envisage l'administration d'une seule dose du PNEU-C-13 **aux enfants en santé (non à risque élevé)**, selon l'âge de l'enfant (l'incidence des PI diminue entre l'âge de 24 mois et 59 mois), le degré d'exposition à d'autres jeunes enfants et l'épidémiologie locale des PI (recommandation du CCNI de catégorie B). On s'attend à ce que l'avantage de vacciner ces enfants augmente au cours des prochaines années (1 à 3 ans), car l'incidence des maladies dues aux sérotypes contenus dans le PNEU-C-13 diminuera à cause de l'immunité collective associée à l'usage accru du PNEU-C-13 dans les programmes de vaccination systématique. L'administration du PNEU-C-13 aux enfants dans ce groupe d'âge peut accélérer l'apparition d'une immunité collective et d'une protection dans les cohortes non vaccinées contre certains sérogroupes présents dans le PNEU-C-13. Les enfants en santé qui n'ont jamais été vaccinés ou ont reçu une série incomplète adaptée à leur âge du PNEU-C-7 ou 10 devraient recevoir une dose du PNEU-C-13;
3. Les données probantes sont **acceptables** pour recommander que **les enfants à risque élevé de PI** reçoivent une dose du PNEU-P-13. Cette dose devrait être administrée que l'enfant ait déjà reçu ou non le PNEU-C-23. Si l'enfant n'a pas déjà reçu le PNEU-P-23, une dose devrait être administrée à un intervalle d'au moins huit semaines après la dose de PNEU-C-13 (recommandation du CCNI de catégorie B). D'après l'opinion d'experts, les enfants immunodéprimés retireront des bienfaits de l'immunité collective (protection indirecte) contre les sérotypes contenus dans le vaccin.

Les enfants à risque élevé de PI âgés de plus de 60 mois

1. Les données probantes sont **acceptables** pour recommander que **les enfants à risque élevé de PI** reçoivent une dose du PNEU-C-13. Cette dose devrait être administrée que l'enfant ait déjà reçu ou non le PNEU-C-23. Si l'enfant n'a pas déjà reçu le PNEU-P-23, une dose devrait être administrée à un intervalle d'au moins huit semaines après la dose de PNEU-C-13 (recommandation du CCNI de catégorie B).

Tableau 3. Calendriers recommandés pour le vaccin conjugué contre le pneumocoque chez les enfants de moins de 24 mois au Canada, selon les vaccins antipneumococciques conjugués polyvalents déjà reçus*

Âge au moment de l'examen	Nombre de doses antérieures de PNEU-C-7, PNEU-C-10 ou PNEU-C-13 reçues	Schéma recommandé si on utilise un calendrier comportant l'administration du PNEU-C-13 seulement
2-6 mois†	0 doses 1 dose 2 doses	• 2 ou 3 doses‡ (à 8 semaines d'intervalle) et une dose de rappel entre 12 et 15 mois • 1 ou 2 doses‡ (à 8 semaines d'intervalle) et une dose de rappel entre 12 et 15 mois • 0 ou 1 dose‡ (≥ 8 semaines après la deuxième dose) et une dose de rappel entre 12 et 15 mois
7-11 mois†	0 doses 1 dose 2 doses	• 2 doses (à 8 semaines d'intervalle) et une dose de rappel entre 12 et 15 mois • 1 doses entre 7 et 11 mois et une dose de rappel entre 12 et 15 mois (≥ 8 semaines plus tard) • 0 ou 1 dose‡ (≥ 8 semaines après la deuxième dose) et une dose de rappel entre 12 et 15 mois
12-23 mois, enfants en santé	0 dose, **ou** 1 dose à < 12 mois; 2 doses ou plus à < 12 mois, **ou** 1 dose à ≥ 12 mois, **ou** série complète adaptée à l'âge de PNEU-C-7 ou de PNEU-C-10 (pas de PNEU-C-13)	• 2 doses à ≥ 8 semaines d'intervalle • 1 doses ≥8 semaines après la dernière dose
12-23 mois, enfants à risque élevé de PI†	0 dose, **ou** 1 dose à < 12 mois; 2 doses ou plus à < 12 mois, **ou** 1 dose à ≥ 12 mois, **ou** série complète adaptée à l'âge de PNEU-C-7 ou de PNEU-C-10 (pas de PNEU-C-13)	• 2 doses à ≥ 8 semaines d'intervalle • 1 dose ≥ 8 après la dernière dose, suivie d'une dose de PNEU-P-23 lorsque l'enfant atteint l'âge de 2 ans, au moins 8 semaines après la dose antérieure du vaccin ANTIPNEUMOCOCCIQUE CONJUGUÉ POLYVALENT

* Les enfants qui courent un grand risque de PI devraient recevoir une dose de PNEU P 23. Comme les jeunes enfants ne répondent pas aux vaccins polysaccharidiques, cette dose devrait être administrée à l'âge de 24 mois au plus tôt.

† Les calendriers provinciaux varient selon que trois doses (2, 4 mois et dose de rappel) ou quatre doses (2, 4, 6 mois et dose de rappel) sont recommandées dans le cas des enfants en santé. Les prescripteurs devraient suivre le schéma provincial pertinent.

Les enfants à risque élevé de PI
sont ceux qui présentent les facteurs de risque suivants :

- Fuite chronique de LCR
- Affection neurologique chronique qui peut nuire à l'évacuation des sécrétions orales[49]
- Implants cochléaires (y compris les enfants qui doivent recevoir des implants)
- Maladies cardiaques ou pulmonaires chroniques (à l'exclusion de l'asthme)
- Diabète sucré mal maîtrisé
- Asplénie (fonctionnelle ou anatomique)
- Anémie falciforme ou autres hémoglobinopathies
- Déficits immunitaires congénitaux impliquant n'importe quelle partie du système immunitaire, y compris l'immunité à médiation humorale (lymphocytes B), l'immunité à médiation cellulaire (lymphocytes T), le système du complément (déficits en properdine ou en facteur D), ou la fonction phagocytaire
- Greffe de cellules souches hématopoïétiques (candidat ou receveur)
- Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
- Traitement immunosuppresseur y compris l'usage prolongé de corticostéroïdes, chimiothérapie, radiothérapie, traitement après la transplantation d'un organe et usage de certains médicaments antirhumatismaux
- Insuffisance rénale chronique, y compris le syndrome néphrotique
- Néphropathie chronique (y compris l'hépatite B et C ainsi que la cirrhose due à n'importe quelle cause)
- Tumeurs malignes, y compris leucémie et lymphome
- Transplantation d'un organe plein ou de cellules des îlots de Langerhans (candidat ou receveur).

Tableau 4. Calendriers recommandés pour le vaccin conjugué contre le pneumocoque chez les enfants canadiens de 24 à 59 mois, selon les vaccins antipneumococciques conjugués polyvalents déjà reçus

Âge au moment de l'examen	Nombre de doses antérieures de PNEU-C-7, PNEU-C-10 ou PNEU-C-13 reçues	Schéma recommandé si on associe le PNEU-C-7, le PNEU-C-10 et le PNEU-C-13
24-35 mois, enfants en santé	Toute série incomplète adaptée à l'âge d'un produit ou série complète de PNEU-C-7 ou de PNEU-C-10 (pas de PNEU-C-13)	• 1 dose de PNEU-C-13, ≥ 8 semaines après la dernière dose
24-35 mois, enfants à risque élevé de PI	Toute série incomplète adaptée à l'âge d'un produit ou série complète de PNEU-C-7 ou de PNEU-C-10 (pas de PNEU-C-13)	• 1 dose de PNEU C 13, ≥ 8 semaines après la dernière dose; suivie d'une dose de PNEU-P-23 8 semaines après la dernière dose du vaccin ANTIPNEUMOCOCCIQUE CONJUGUÉ POLYVALENT
36-59 mois, enfants en santé	Série complète de PNEU-C-7 ou de PNEU-C-10 (pas de PNEU-C-13) Toute série adaptée à l'âge incomplète de n'importe quel produit	• Si l'enfant est d'origine autochtone ou fréquente une garderie, une dose de PNEU-C-13, ≥ 8 semaines après la dernière dose • Pour tous les autres enfants, envisager une seule dose de PNEU-C-13‡ • 1 dose de PNEU-C-13 devrait être administrée
36-59 mois, enfants à risque élevé de PI*	Toute série adaptée à l'âge incomplète de n'importe quel produit, ou série complète de PNEU-C-7 ou de PNEU-C-10 (pas de PNEU-C-13)	• 1 dose de PNEU-C-13, ≥ 8 semaines après la dernière dose; suivie d'une dose de PNEU P 23 8 semaines après la dernière dose du vaccin ANTIPNEUMOCOCCIQUE CONJUGUÉ POLYVALENT

* Les enfants qui courent un grand risque de PI devraient également recevoir une dose de PNEU-P-23 à l'âge de 24 mois. Cette dose devrait être administrée qu'un enfant ait déjà reçu ou non le PNEU-P-23. Si l'enfant n'a pas déjà reçu de dose de PNEU-P-23, on devrait lui en administrer une après la dernière dose de PNEU-C-13.

‡ La décision de vacciner les enfants en santé âgés de 36 à 59 mois devrait être prise en tenant compte de l'âge de l'enfant (l'incidence des PI diminue entre l'âge de 24 et de 59 mois), du degré d'exposition à d'autres jeunes enfants et de l'épidémiologie locale des pneumocoques invasives (recommandation du CCNI de catégorie B). La vaccination de ces enfants devrait apporter plus d'avantages au cours des prochaines années (1 à 3 ans) que dans les années subséquentes, car on s'attend à ce que l'incidence des maladies dues aux sérotypes présents dans le vaccin 13 valent baisse en raison de l'immunité collective associée au recours accru au vaccin conjugué 13 valent contre le pneumocoque dans les programmes de vaccination systématique.

Les enfants à risque élevé de PI

sont ceux qui présentent les facteurs de risque suivants :

- Fuite chronique de LCR
- Affection neurologique chronique qui peut nuire à l'évacuation des sécrétions orales[49]
- Implants cochléaires (y compris les enfants qui doivent recevoir des implants)
- Maladies cardiaques ou pulmonaires chroniques (à l'exclusion de l'asthme)
- Diabète sucré mal maîtrisé
- Asplénie (fonctionnelle ou anatomique)
- Anémie falciforme ou autres hémoglobinopathies
- Déficits immunitaires congénitaux impliquant n'importe quelle partie du système immunitaire, y compris l'immunité à médiation humorale (lymphocytes B), l'immunité à médiation cellulaire (lymphocytes T), le système du complément (déficits en properdine ou en facteur D) ou la fonction phagocytaire
- Greffe de cellules souches hématopoïétiques (candidat ou receveur)
- Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
- Traitement immunosuppresseur y compris l'usage prolongé de corticostéroïdes, chimiothérapie, radiothérapie, traitement après la transplantation d'un organe et usage de certains médicaments antirhumatismaux
- Insuffisance rénale chronique, y compris le syndrome néphrotique
- Néphropathie chronique (y compris l'hépatite B et C ainsi que la cirrhose due à n'importe quelle cause)
- Tumeurs malignes, y compris leucémie et lymphome
- Transplantation d'un organe plein ou de cellules des îlots de Langerhans (candidat ou receveur).

Priorités en matière de surveillance et de recherche

L'épidémiologie des pneumococciques invasives évolue au Canada et ailleurs dans le monde, tant à cause de la vaccination contre le pneumocoque qu'indépendamment d'elle. On s'attend à ce que ces changements se poursuivent à mesure qu'on opte pour les vaccins PNEU-C-10 et PNEU-C-13. Il est essentiel de disposer de systèmes de surveillance pour détecter ces changements au fil des ans. Afin de prendre des décisions optimales concernant l'utilisation des vaccins antipneumococciques chez les enfants, il faut s'appuyer sur une surveillance continue des taux de pneumococcies invasives dues à chaque sérotype et des taux d'autres syndromes (p. ex. fréquence de l'empyème associé à la pneumonie streptococcique), sur des estimations de l'efficacité des différents vaccins contre chaque sérotype et

sur une évaluation continue de l'efficacité et de la rentabilité de différents calendriers de vaccination avec le temps.

Les activités de surveillance et de recherche qui portent sur les questions non résolues suivantes sont particulièrement encouragées :

- Quel calendrier du vaccin conjugué pour les enfants canadiens est le plus efficace et le plus rentable?
- Quel est l'impact des vaccins antipneumococciques conjugués sur les taux de pneumonie à pneumocoque et d'otite moyenne aiguë?
- Quelle est l'efficacité réelle et virtuelle du PNEU-C-10 et du PNEU-C-13 contre chacun des sérotypes?
- Quelles teneurs d'anticorps ou quels autres marqueurs immunologiques sont les mieux corrélés avec la protection contre les pneumococcies invasives, la pneumonie à pneumocoque, l'otite moyenne aiguë et le portage nasopharyngé?
- Les calendriers comportant trois doses de PNEU-C-10 et de PNEU-C-13 assurent ils une protection directe et une immunité collective comparables à celles conférées par le PNEU-C-7 contre les sérotypes pneumococciques pertinents?
- Le remplacement des sérotypes atténuera t il l'avantage du vaccin conjugué contre le pneumocoque chez les enfants?
- Quel taux de couverture vaccinale dans la population est requis pour assurer une protection indirecte (immunité collective) chez les enfants?
- Quels sont les déterminants de la protection indirecte conférée aux adultes par les vaccins administrés aux enfants?
- Les vaccins conjugués actuels 10 valent et 13 valent contre le pneumocoque sont ils interchangeables?
- Quels facteurs, autre que la vaccination, influent sur les changements dans l'incidence des maladies dues à différents sérotypes au fil du temps?
- Est-ce que la vaccination contre les pneumococcies augmentera le risque d'infection par *S. aureus*?

Tableaux des preuves

Tableau 5. Résumé des données probantes à l'appui des recommandations du CCNI

Données à l'appui du calendrier 2+1						
Étude	***Vaccin***	***Plan d'étude***	***Participants***	***Résultats***	***Niveau de preuve***	***Qualité***
Kayhty et coll., 2005[17]	PNEU-C-7, Wyeth	Essai non randomisé ouvert 4 centres en Suède	N=99 -Enfants de 3 mois -détails pertinents	-Titres IgG spécifiques pour les sérotypes -TMG (utilisation à la fois de 0, 2 mcg/mL et de 0,35 mcg/mL)	Niveau I	Bonne
Esposito et coll., 2005[16]	PNEU-C-7, Wyeth	Essai non randomisé ouvert 1 centre	N=92 46 prématurés, 46 bébés à terme Âge : 75-105 jours	TMG selon le sérotype ELISA (anticorps IgG)	Niveau I	Assez bonne Aucune description du recrutement des sujets
Whitney et coll., 2006[19]	PNEU-C-7, Wyeth	Cas/témoins	1,7 million d'enfants < 5 ans dans le cadre du programme ABC Surveillance	-PI confirmée en laboratoire	Niveau II-2	Bonne
Vestrheim et coll., 2008[20]	PNEU-C-7, Wyeth	Étude rétrospective de cohorte	Population totale d'enfants de < 5 ans en 2002-2007 en Norvège	-PI confirmée en laboratoire	Niveau II-2	Bonne
Deceuninck et coll., 2010[21]	PNEU-C-7, Wyeth	Cas/témoins	N=180 cas, 897 témoins	-PI confirmée en laboratoire	Niveau II-2	Bonne

Esposito et coll.[27]	PNEU-C-13, PNEU-C-7, Wyeth	Essai comparatif randomisé -Italie	N=303 -calendrier : 3 mois, 3,5 mois et 11 mois -administration simultanée du DCaT-VPI-HB-Hib	ELISA >0,35 mcg/mL pour le groupe PNEU C 13 un mois après la 2e dose, avant la dose de rappel et un mois après la dose de rappel. Groupe PNEU C 7, un mois après la dose de rappel. OPA >1:8, dans un sous ensemble de patients TMG	Niveau 1	Bonne -utilisation du calendrier 2+1 et PNEU C 13 -affiche
Klinger et coll.[50]	PNEU-C-13, PNEU-C-7, Wyeth	Essai comparatif randomisé -R.-U.	N=278 Enfants de 2 mois -immunisés à 2 mois, 4 mois -administration simultanée du DCaT-VPI-Hib, MenC	Données non encore disponibles	Niveau 1	Bonne -série de 2 doses pour les nourrissons, aucune dose pour les tout petits dans l'ensemble de données -affiche

Données sur l'innocuité (séries pour les nourrissons) du PNEU-C-13

Étude	*Vaccin*	*Plan d'étude*	*Participants*	*Résultats*	*Niveau de preuve*	*Qualité*
Bryant et coll.[30, 31]	PNEU-C-13, PNEU-C-7, Wyeth	Essai comparatif randomisé É.-U. (18 centres)	N=249 Enfants de 2 mois -immunisés à 2, 4, 6 mois -administration simultanée du DCaT-VPI-HB et Hib	Journal sur l'innocuité rempli par les parents 5 jours après chaque dose Réponse aux vaccins administrés en même temps	Niveau I	Bonne -résumé (exposé oral)
Kieninger et coll.[32, 33]	PNEU-C-13, PNEU-C-7, Wyeth	Essai comparatif randomisé Allemagne	N=603 Enfants de 2 mois -immunisés à 2, 3, 4 mois et entre 11 et 12 mois -administration simultanée du DCaT-VPI-Hib-HB	Journal électronique rempli par les parents pendant 4 jours après chaque dose de vaccin	Niveau 1	Bonne -inclut les doses pour nourrissons et tout petits -affiche
Esposito et coll.[27]	PNEU-C-13, PNEU-C-7, Wyeth	Essai comparatif randomisé -Italie	N=303 Enfants de 3 mois -calendrier : 3, 5 et 11 mois -administration simultanée du DCaT-VPI-HB-Hib	Journal électronique rempli par les parents pendant 4 jours après chaque dose de vaccin	Niveau 1	Bonne -calendrier 2+1 et PNEU-C-13 -affiche
Klinger et coll.[50]	PNEU-C-13, PNEU-C-7, Wyeth	Essai comparatif randomisé -R.-U.	N=278 enfants de 2 mois -immunisés à 2, 4 mois -administration simultanée du DCaT-VPI-Hib, MenC	Journal électronique rempli par les parents pendant 4 jours après chaque dose de vaccin	Niveau 1	Bonne -séries de deux doses pour les nourrissons -affiche
Grimpel et coll.[45]	PNEU-C-13, PNEU-C-7, Wyeth	Essai comparatif randomisé -France	N=613 Enfants de 2 mois -administration simultanée du DCaT-VPI et Hib	Journal électronique rempli par les parents pendant 4 jours après chaque dose de vaccin	Niveau 1	Bonne -affiche

Gadzinowski et coll.[41]	PNEU-C-13, PNEU-C-7, Wyeth	Essai comparatif randomisé -Pologne -avec et sans polysorbate 80	N=250 Enfants de 2 mois -2, 3, 4 et 12 mois -administration simultanée du DCaT-VPI-Hib, HB, RRO	Journal électronique rempli par les parents pendant 4 jours après chaque dose de vaccin	Niveau I	Bonne -affiche
Amdekar et coll.[42]	PNEU-C-13, PNEU-C-7, Wyeth	Essai comparatif randomisé -Inde	N=355 Enfants de 6 semaines -6, 10, 14 semaines administration simultanée du DCT-Hib-HB, VPO	Journal électronique rempli par les parents pendant 4 jours après chaque dose de vaccin	Niveau I	Assez bonne -vaccins concomitants différents que dans les calendriers canadiens (DCT, VPO) -affiche
Diez-Domingo et coll.[43]	PNEU-C-13, PNEU-C-7, Wyeth	Essai comparatif randomisé -Espagne (35 centres)	N=621 Enfants de 2 mois -2, 4, 6 et 15 mois administration simultanée du DCaT-HB-VPI-Hib, MenC-CRM	Journal électronique rempli par les parents pendant 4 jours après chaque dose de vaccin -effets secondaires non sollicités pendant la durée de l'étude	Niveau I	Bonne -affiche
Gadzinowski et coll.[51]	PNEU-C-13 -comparaison du vaccin à l'échelle semi-industrielle et industrielle Wyeth	Essai comparatif randomisé -Pologne	N=269 Enfants de 2 mois -calendrier : 2, 3, 4 mois administration simultanée du DCaT-VPI-Hib-HB	Journal électronique rempli par les parents pendant 4 jours après chaque dose de vaccin -effets secondaires non sollicités pendant la durée de l'étude	Niveau I	Bonne -affiche
Payton et coll.[35, 52]	PNEU-C-13 (3 lots distincts), PNEU-C-7	Essai comparatif randomisé -É.-U. (80 centres)	N=1 712 -calendrier : 2, 4, 6 mois -administration simultanée du DCaT-VPI-Hib	Journal électronique rempli par les parents pendant 4 jours après chaque dose de vaccin -effets secondaires non sollicités pendant la durée de l'étude	Niveau I	Bonne -affiche
Martinon-Torres et coll.[44]	PNEU-C-13, PNEU-C-7, Wyeth	Essai comparatif randomisé -Espagne	N=449 Enfants de 2 mois -calendrier : 2, 4, 6 mois administration simultanée du DCaT-VPI-HB-Hib, MenC(TT)	Journal électronique rempli par les parents pendant 4 jours après chaque dose de vaccin -effets secondaires non sollicités pendant la durée de l'étude	Niveau I	Bonne -affiche
Kellner et coll.[32]	PNEU-C-13, PNEU-C-7, Wyeth	Essai comparatif randomisé -Canada (11 centres)	N=603 Enfants de 2 mois -calendrier : 2, 4, 6, 12-18 mois administration simultanée du DCaT-VPI-Hib, MenC, RRO	Journal électronique rempli par les parents pendant 4 jours après chaque dose de vaccin -effets secondaires non sollicités pendant la durée de l'étude	Niveau I	Bonne -affiche

Données sur l'innocuité (dose pour tout-petits) du PNEU-C-13						
Étude	***Vaccin***	***Plan d'étude***	***Participants***	***Résultats***	***Niveau de preuve***	***Qualité***
Bryant et coll.[31]	PNEU-C-13, PNEU-C-7, Wyeth	Poursuite de l'étude sur les nourrissons [1] Voir ci-dessus pour plus de détails	N=189 Dose pour tout petits à l'âge de 12 à 15 mois	Journal sur l'innocuité rempli par les parents 5 jours après chaque dose Appel 6 mois après la série pour connaître les consultations médicales imprévues, les consultations aux urgences, les hospitalisations ou les effets secondaires graves	Niveau 1	Bonne -résumé (affiche)
Hughes et coll.[46]	PNEU-C-13, PNEU-C-7, Wyeth	Essai randomisé à double insu Poursuite de l'étude sur les nourrissons au R.-U. (9 centres)	N=250 Enfants de 12 mois -administration simultanée du Hib/Men-TT -ont déjà reçu deux doses de la série pour nourrissons	Journal sur l'innocuité rempli par les parents 4 jours après la dose de rappel	Niveau 1	Bonne -affiche
Données sur l'innocuité de la permutation du vaccin ANTIPNEUMOCOCCIQUE CONJUGUÉ 7-VALENT et du vaccin ANTIPNEUMOCOCCIQUE CONJUGUÉ 13-VALENT						
Étude	***Vaccin***	***Plan d'étude***	***Participants***	***Résultats***	***Niveau de preuve***	***Qualité***
Grimpel et coll.[34]	PNEU-C-13, PNEU-C-7, Wyeth	Essai comparatif randomisé -quatre doses de PNEU-C-13 à 2, 3, 4 et 12 mois OU de PNEU-C-7 à 2, 3, 4 et 12 mois OU trois doses de PNEU-C-7 et une dose de PNEU-C-13 à 12 mois	N=582 Enfants de 2 mois 2, 3, 4 et 12 mois France (39 centres)	Journal électronique rempli par les parents 4 jours après la dose à 12 mois -effets secondaires recueillis jusqu'à un mois après la dose pour tout petits	Niveau 1	Bonne -affiche
Données sur l'innocuité (calendrier de rattrapage) du PNEU-C-13						
Étude	***Vaccin***	***Plan d'étude***	***Participants***	***Résultats***	***Niveau de preuve***	***Qualité***
Wysocki et coll.[53]	PNEU-C-13, Wyeth	Essai comparatif randomisé	N=355 Enfants n'ayant jamais reçu de vaccins contre le pneumocoque -si 7 mois à < 12 mois (2 doses) -si 12 mois à < 24 mois (2 doses) -si 24 mois à < 72 mois (1 dose)	Journal électronique rempli par les parents pendant 4 jours après chaque dose de vaccin -effets secondaires non sollicités pendant la durée de l'étude	Niveau 1	Bonne -affiche

Données sur l'immunogénicité (de doses pour nourrissons) du PNEU-C-13						
Étude	***Vaccin***	***Plan d'étude***	***Participants***	***Résultats***	***Niveau de preuve***	***Qualité***
Bryant et coll.[30, 31]	PNEU-C-13, PNEU-C-7, Wyeth	Voir ci-dessus	N=202	IgG sériques > 0,35 mcg/mL OPA > 1:8 Un mois après la 3e dose	Niveau 1	Bonne (exposé oral)
Kieninger et coll.[32, 33]	PNEU-C-13, PNEU-C-7, Wyeth	Voir ci-dessus	N=564	IgG sériques > 0,35 mcg/mL – pourcentage de répondants OPA > 1:8 (sous-ensemble n=100) Courbes de distribution inverse Anticorps IgG anti-PRP, anti dipht., anti-VHB à l'ELISA		
Klinger et coll.[50]	PNEU-C-13, PNEU-C-7, Wyeth	Voir ci-dessus	N=278	IgG sériques > 0,35 mcg/mL – pourcentage de répondants Anticorps anti-PRP, ASB (lapin), PT, FHA, pertactine, FIM	Niveau 1	Bonne -série de 2 doses pour nourrissons -aucune mesure par OPA -affiche
Grimpel et coll.[45]	PNEU-C-13, PNEU-C-7, Wyeth	Voir ci-dessus	N=613	IgG sériques > 0,35 mcg/mL – pourcentage de répondants Anticorps anti-PRP, dipht. (IgG), PT, FHA, Polio (1,2,3) Évaluation un mois après la 3e dose	Niveau 1	Bonne -aucune mesure par OPA -affiche
Gadzinowski et coll.[41]	PNEU-C-13, PNEU-C-7, Wyeth	Voir ci-dessus	N=250	IgG sériques > 0,35 mcg/mL – pourcentage de répondants, CMG Courbes de distribution inverse des anticorps, OPA > 1:8 Évaluation un mois après la dernière dose	Niveau 1	Bonne -aucune donnée sur les vaccins concomitants -affiche
Amdekar et coll.[42]	PNEU-C-13, PNEU-C-7, Wyeth	Voir ci-dessus	N=355	IgG sériques > 0,35 mcg/mL – pourcentage de répondants PT, FHA, PRN	Niveau 1	Assez bonne -aucune donnée tirée d'OPA -vaccins différents de ceux dans le calendrier canadien de vaccination systématique (DCT, VPO)
Esposito et coll.[27]	PNEU-C-13, PNEU-C-7, Wyeth	Voir ci-dessus	N=303	IgG sériques > 0,35 mcg/mL – pourcentage de répondants, CMG Courbes de distribution inverse des anticorps, OPA > 1:8, OPA TMG Ac anti-VHB, anti-PRP, PT, FHA, pertactine, anti dipht., anti TT, anti-polio (1, 2, 3) Évaluation un mois après la 3e dose, avant la 4e et un mois après la 4e dose	Niveau 1	Bonne -affiche

Diez-Domingo et coll.[43]	PNEU-C-13, PNEU-C-7, Wyeth	Voir ci-dessus	N=621	IgG sériques > 0,35 mcg/mL – pourcentage de répondants Anticorps anti-ASB, IgG anti TT, PT, FHA, PRN, IgG anti dipht., poliovirus (1, 2, 3) Évaluation un mois après la 2e dose, la 3e dose et la 4e dose	Niveau 1	Bonne -aucune donnée tirée d'OPA
Gadzinowski et coll.[41]	PNEU-C-13 Comparaison du vaccin à l'échelle pré-industrielle et industrielle Wyeth	Voir ci-dessus	N=269	IgG sériques > 0,35 mcg/mL (pourcentage de répondants), CMG, OPA > 1:8 (sous-ensemble n=100), TMG Évaluation un mois après la série pour nourrissons	Niveau 1	Bonne production -affiche
Payton et coll.[35]		Voir ci-dessus	N=1712	IgG sériques > 0,35 mcg/mL Anticorps anti-TT, anti VHB, anti polio (1, 2, 3) Évaluation un mois après la 3e dose	Niveau 1	Bonne -aucune donnée tirée d'OPA -affiche
Martinon-Torres et coll.[44]	PNEU-C-13, PNEU-C-7, Wyeth	Voir ci-dessus	N=449	IgG sériques > 0,35 mcg/mL (pourcentage de répondants), CMG Anticorps, anti-ASB, anti TT, anti-dipht. selon le titre, CMG, TMG Évaluation un mois après la 2e dose (anti sBSA) et un mois après la 3e dose (anti TT, anti-dipht.)	Niveau 1	Bonne -aucune donnée tirée d'OPA -affiche
Kellner et coll.[40]	PNEU-C-13, PNEU-C-7, Wyeth	Essai comparatif randomisé -Canada	N=603 Enfants de 2 mois -calendrier : 2, 4, 6, 12 et 18 mois -administration simultanée du DCaT-VPI-Hib, MenC, RRO	IgG sériques > 0,35 mcg/mL (pourcentage de répondants), CMG Anticorps anti-PRP, PT, FHA, PRN, FA, ABS Évaluation un mois après la 3e dose	Niveau 1	Bonne -aucune donnée tirée d'OPA -affiche
Données sur l'immunogénicité de la dose du PNEU-C-13 pour tout-petits						
Étude	***Vaccin***	***Plan d'étude***	***Participants***	***Résultats***	***Niveau de preuve***	***Qualité***
Bryant et coll.[31]	PNEU-C-13, PNEU-C-7, Wyeth	Voir ci-dessus	N=187	IgG sériques > 0,35 mcg/mL OPA > 1:8 Évaluation un mois avant et après la dose	Niveau 1	Bonne (poster)
Hughes et coll.[46]	PNEU-C-13, PNEU-C-7, Wyeth	Voir ci-dessus	N=250	IgG sériques > 0,35 mcg/mL Évaluation un mois après la 3e dose pour tout-petits -titre d'IgG anti-PRP, ABS anti MenC	Niveau 1	Bonne -aucune donnée tirée d'OPA -affiche

Données sur l'immunogénicité de la permutation du vaccin ANTIPNEUMOCOCCIQUE CONJUGUÉ 7-VALENT-7 et du vaccin ANTIPNEUMOCOCCIQUE CONJUGUÉ 13-VALENT						
Étude	***Vaccin***	***Plan d'étude***	***Participants***	***Résultats***	***Niveau de preuve***	***Qualité***
Grimpel et coll.[34]	PNEU-C-13, PNEU-C-7, Wyeth	Voir ci-dessus	N=582	IgG sériques > 0,35 mcg/mL (pourcentage de répondants) OPA > 1:8 (sous-ensemble n=100) Évaluation un mois avant et après la dose	Niveau I	Bonne -affiche
Données sur l'immunogénicité du programme de rattrapage						
Étude	***Vaccin***	***Plan d'étude***	***Participants***	***Résultats***	***Niveau de preuve***	***Qualité***
Wysocki et coll.[53]	PNEU-C-13, Wyeth	Voir ci-dessus	N=355	CMG Évaluation un mois après la dose finale du vaccin	Niveau I	Assez bonne -aucune donnée tirée d'OPA -aucune donnée sur le pourcentage de participants répondant à la norme de l'OMS pour les IgG -affiche
Evidence for Immunogenicity of catch up program						
Étude	***Vaccin***	***Plan d'étude***	***Participants***	***Résultats***	***Niveau de preuve***	***Qualité***
Vieira et coll.[37]	PNEU-C-7, Wyeth	Étude prospective de cohorte	N=48 Enfants de 1 à 9 ans souffrant d'insuffisance rénale chronique -24 suivant un traitement conservateur -24 en dialyse (péritonéale et hémodialyse)	CMG Évaluation 60 jours après la 2e dose de PNEU-C-7	Niveau II-2	Assez bonne
Meerveld-Eggink et coll.[38]	PNEU-C-7, Wyeth	Étude prospective de cohorte	N=26 Adultes après GMO allogénique	TMG Évaluation 3 semaines après la vaccination	Niveau II-2	Assez bonne

† Le vaccin PCV7 n'est plus disponible

Tableau 6. Niveaux de preuve fondés sur la méthodologie de la recherche

I	Données probantes provenant d'un ou de plusieurs essais cliniques comparatifs randomisés.
II-1	Données probantes provenant d'un ou de plusieurs essais cliniques comparatifs sans randomisation.
II-2	Données probantes provenant d'études analytiques de cohortes ou cas/témoins, de préférence de plus d'un centre ou groupe de recherche utilisant des indicateurs cliniques de résultats de l'efficacité d'un vaccin.
II-3	Données probantes provenant d'études de plusieurs séries chronologiques avec ou sans intervention. Les résultats spectaculaires obtenus dans un contexte non contrôlé (comme les résultats de l'introduction de la pénicilline dans les années 1940) pourraient aussi être considérés comme faisant partie de ce type de données probantes.
III	Opinions d'experts respectés fondées sur l'expérience clinique, des études descriptives et des études de cas ou des rapports de comités d'experts.

Tableau 7. Cote de qualité des preuves (validité interne)

Bonne	Étude (notamment les méta-analyses ou les recensions systématiques) répondant bien à tous les critères propres à la méthodologie*.
Passable	Étude (notamment les méta-analyses ou les recensions systématiques) ne répondant pas (ou du moins pas clairement) à au moins un critère propre à la méthodologie* mais n'ayant pas de « lacune majeure » connue.
Mauvaise	Étude (notamment les méta-analyses ou les recensions systématiques) ayant au moins une « lacune majeure » propre à la méthodologie* ou une accumulation de lacunes moins importantes ne permettant pas de formuler des recommandations à partir des résultats de l'étude.

* Les critères généraux propres à la méthodologie sont décrits dans l'article de Harris et coll., 2001[54].

Tableau 8. Recommandations du CCNI concernant l'immunisation – Catégories

A	Les données probantes sont **suffisantes** pour recommander l'immunisation.
B	Les données probantes sont **acceptables** pour recommander l'immunisation.
C	Les données probantes existantes sont **contradictoires** et ne permettent pas de faire une recommandation pour ou contre l'immunisation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer la prise de décisions.
D	Les données probantes sont **acceptables** pour déconseiller l'immunisation.
E	Les données probantes sont **suffisantes** pour déconseiller l'immunisation.
I	Les données probantes sont **insuffisantes** (en quantité ou en qualité) pour formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer la prise de décisions.

Références

1. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Déclaration sur l'utilisation recommandée du vaccin conjugué contre le pneumocoque. 15 janvier 2002;28(2):1-32.
2. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Déclaration sur l'utilisation recommandée du vaccin conjugué contre le pneumocoque : Addenda. Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2003;29(DCC 8):14-16.
3. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Mise à jour des recommandations relatives à l'utilisation courante du vaccin conjugué contre le pneumocoque chez les enfants en bas âge. Relevé des maladies transmissibles au Canada. 1er mai 2006;32(DCC-4):1-6.
4. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Mise à jour sur les pneumococcies invasives chez les enfants et l'utilisation recommandée du vaccin conjugué contre le pneumocoque. Relevé des maladies transmissibles au Canada. avril 2010;36(DCC-3):1-6.
5. Bettinger JA, Scheifele DW, Kellner JD et coll. The effect of routine vaccination on invasive pneumococcal infections in Canadian children, Immunization Monitoring Program, ACTIVE 2000 2007. Vaccine. 2010 Feb 25;28(9):2130-6.
6. Bjornson G, Scheifele DW, Bettinger J et coll. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine in Greater Vancouver, Canada: 2004-2005. Pediatr Infect Dis J. 2007 Jun;26(6):540-2.
7. De Wals P, Robin E, Fortin E et coll. Pneumonia after implementation of the pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. Pediatr Infect Dis J. 2008 Nov;27(11):963-8.
8. Kellner JD, Vanderkooi OG, MacDonald J et coll. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease in Canada, 1998-2007: Update from the Calgary-area Streptococcus pneumoniae research (CASPER) study. Clin Infect Dis. 2009 Jul 15;49(2):205-12.
9. Winters M, Patrick DM, Marra F et coll. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in BC during the introduction of conjugated pneumococcal vaccine. Can J Public Health. 2008 Jan-Feb;99(1):57-61.
10. Romney MG, Hull MW, Gustafson R et coll. Large community outbreak of Streptococcus pneumoniae serotype 5 invasive infection in an impoverished, urban population. Clin Infect Dis. 2008 Sep 15;47(6):768-74.
11. Richter SS, Heilmann KP, Dohrn CL et coll. Changing epidemiology of antimicrobial-resistant Streptococcus pneumoniae in the United States, 2004-2005. Clin Infect Dis. 2009 Feb 1;48(3):e23 33.
12. Ciccotelli WA, Poutanen SM, Alqahtani M et coll. A new twist on an old problem. A case of pediatric meningitis caused by multidrug-resistant Streptococcus pneumoniae serotype 19 A. Pediatr Infect Dis J. 2009 Jan;28(1):74-5.

13. Moore MR, Gertz RE,Jr, Woodbury RL et coll. Population snapshot of emergent Streptococcus pneumoniae serotype 19A in the United States, 2005. J Infect Dis. 2008 Apr 1;197(7):1016-27.

14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of antimicrobial-resistant serotype 19A Streptococcus pneumoniae--Massachusetts, 2001-2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007 Oct 19;56(41):1077-80.

15. Hicks LA, Harrison LH, Flannery B et coll. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. J Infect Dis. 2007 Nov 1;196(9):1346-54.

16. Esposito S, Pugni L, Bosis S et coll. Immunogenicity, safety and tolerability of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 months post-natally to pre- and full-term infants. Vaccine. 2005 Feb 25; 23(14):1703-8.

17. Kayhty H, Ahman H, Eriksson K et coll. Immunogenicity and tolerability of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 12 months of age. Pediatr Infect Dis J. 2005 Feb;24(2):108-14.

18. Goldblatt D, Southern J, Ashton L et coll. Immunogenicity of a reduced schedule of pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and correlates of protection for serotype 6B in the United Kingdom. Pediatr Infect Dis J. 2010 May; 29(5):401-5.

19. Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM et coll. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: A matched case-control study. Lancet. 2006 Oct 28;368(9546): 1495-502.

20. Vestrheim DF, Lovoll O, Aaberge IS et coll. Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway. Vaccine. 2008 Jun 19;26(26):3277-81.

21. Deceuninck G, De Wals P, Boulianne N et coll. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine using a 2+1 infant schedule in Quebec, Canada. Pediatr Infect Dis J. 2010 Jun;29(6):546-9.

22. Rodenburg GD, De Greef S, Jansen A. Effects of pneumococcal conjugate vaccine 2 years after its introduction, the Netherlands. Emerging Infectious Disease. 2010 May;16(5):816-823.

23. Givon-Lavi N, Greenberg D, Dagan R. In: Effect of a reduced dose of infant schedule of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) on nasopharyngeal pneumococcal carriage. 27th Annual Meeting of the European Society of Paediatric Infectious Diseases; 2009 Jun 9; Brussels, Belgium.

24. van Gils EJM, Veenhoven RH, Hak E et coll. Effect of reduced-dose schedules with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal pneumococcal carriage in children: A randomized controlled trial. JAMA. 2009 July 8;302(2):159-67.

25. Notice to Readers: Updated recommendations for use of pneumococcal conjugate vaccine. Reinstatement of the third dose MMWR. 2004 Jul 9;53(26):589-590.

26. EUVAC.NET. National childhood vaccination schedules in Europe.

27. Esposito S, Tansey S, Thompson A. In: Safety and immunologic non-inferiority of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a 3-dose series with routine vaccines in healthy children in Italy. 27th Annual Meeting of the European Society of Paediatric Infectious Diseases; 2009 Jun 9; Brussels, Belgium.

28. Paradiso P. Essential criteria for evaluation of pneumococcal conjugate vaccine candidates. Vaccine. 2009 Aug 21;27 Suppl 3:C15-8.

29. Feavers I, Knezevic I, Powell M et coll. Challenges in the evaluation and licensing of new pneumococcal vaccines, 7-8 July 2008, Ottawa, Canada. Vaccine. 2009 Jun 8;27(28):3681-8.

30. Bryant KA, Block SL, Baker SA et coll. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. Pediatrics. 2010 May; 125(5):866-75.

31. Bryant K, Block S, Baker S. In: For the 13vPnC Infant Study Group. Safety and immunogenicity of a 4th dose of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy toddlers. 26th Annual Meeting of the European Society of Paediatric Infectious Diseases; 2008 May 13; Graz, Austria.

32. Kieninger D, Kueper K, Steul K. In: Safety and immunogenic non-inferiority of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a 4-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. 48th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy and Meeting of the Infectious Diseases Society of America; 2008 Oct 25; Washington, D.C.

33. Kieninger D, Kueper K, Steul K. In: Safety and immunologic non-inferiority of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a 4-dose series in healthy infants and toddlers. World Vaccine Congress; 2008 Apr 21; Arlington, Virginia.

34. Grimpel E, Laudat F, Baker S. In: Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate given with routine pediatric vaccination to healthy children in France. 27th Annual Meeting of the European Society of Paediatric Infectious Diseases; 2009 Jun 9; Brussels, Belgium.

35. Payton T, Girgenti D, Frenck R. In: Safety and tolerability of 3 lots of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants given with routine pediatric vaccinations in the USA. 2nd Global Vaccine Congress; 2008 Dec 7; Boston, MA, USA.

36. Silfverdal S, Tansey S, Skoglund G. In: Phase 3, open-label trial of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine as a toddler dose in healthy children previously partially immunized with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. 28th Annual Meeting of the European Society of Paediatric Infectious Disease; 2010 May 4-8; Nice, France.

37. Vieira S, Baldacci ER, Carneiro-Sampaio M et coll. Evaluation of antibody response to the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in pediatric chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. 2009 Jan;24(1):83-9.

38. Meerveld-Eggink A, van der Velden AM, Ossenkoppele GJ et coll. Antibody response to polysaccharide conjugate vaccines after nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2009 Dec;15(12):1523-30.

39. Wyeth Canada. Monographie de produit. Prevnar[MC] 13 (vaccin antipneumococcique triskaïdécavalent conjugué). 21 déc. 2009:1-44.

40. Kellner JD, Halperin S, Scheifele DW. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants given with routine pediatric vaccinations in Canada. 2009 Jun 23.

41. Gadzinowski J, Daniels E, Giardina P. In: Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine manufactured with and without polysorbate 80 in healthy infants given at 2, 3, 4, and 12 months of age. 27th Annual Meeting of the European Society of Paediatric Infectious Diseases; Jun 2009; Brussels, Belgium.

42. Amdekar Y, Lalwani S, Daniels E. In: Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants given with routine vaccines in India. 7th International Symposium on Antimicrobial Agents and Resistance (ISAAR); 2009 Mar 18; Bangkok, Thailand.

43. Diez-Domingo J, Gurtman A, Bernaola E. In: Safety and immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers receiving routine vaccinations in Spain. 27th Annual Meeting of the European Society of Paediatric Infectious Diseases; 2009 Jun 9; Brussels, Belgium.

44. Martinon-Torres F, Gimenez-Sanchez F, Gurtman A et coll. In: Safety and immunogenicity of 13-valent penumococcal conjugate vaccine in healthy infants receiving routine vaccinations in Spain. 27th Annual Meeting of the European Society of Paediatric Infectious Diseases; 2009 Jun 9; Brussels, Belgium.

45. Grimpel E, Scott D, Laudat F. In: On behalf of the 2008 study group. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate given with routine pediatric vaccination to healthy children in france. 48th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy and Meeting of the Infectious Diseases Society of America; 2008 Oct 25; Washington, D.C.

46. Hughes S, Amadi. B, Mwiya M. In: Immunogenicity of booster doses of 13-valent pneumococcal conjugate and Hib/MenC vaccines given at 12 months of age in the UK. 27th Annual Meeting of the European Society of Paediatric Infectious Diseases; 2009 Jun 09; .

47. Dagan R, Givon-Lavi N, Fraser D et coll. Serum serotype-specific pneumococcal anticapsular immunoglobulin G concentrations after immunization with a 9-valent conjugate pneumococcal vaccine correlate with nasopharyngeal acquisition of pneumococcus. J Infect Dis. 2005 Aug 1;192(3):367-76.

48. Messonnier M, Zhou F, Nuorti P. In: Cost-effectiveness of using 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and young children to prevent pneumococcal disease in the United States. Presented at the United States Advisory Committee on Immunization Practices Meeting; 2009 Oct 21 22;

49. Scheifele D, Halperin S, Pelletier L et coll. Invasive pneumococcal infections in Canadian children, 1991-1998: Implications for new vaccination strategies. Canadian Paediatric Society/Laboratory Centre for Disease Control Immunization Monitoring Program, ACTive (IMPACT). Clin Infect Dis. 2000 Jul;31(1):58-64.

50. Klinger C, Snape M, Pollard A. In: Immunogenicity of DTaP-IPV-hib and MenC vaccines in the UK when administered with a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. ICAAC/IDSA Annual Meeting; 2008 Oct 27; Washington, USA.

51. Gadzinowski J, Tansey S, Mellelieu T. In: A phase 3 trial evaluating the safety, tolerability and immunogenicity of manufacturing scale 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. 48th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy and Meeting of the Infectious Diseases Society of America; 2008 Oct 25; Washington, D.C., USA.

52. Payton T, Girgenti D, Frenck R. In: Safety and tolerability of 3 lots of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants given with routine pediatric vaccinations in the USA. 43rd National Immunization Conference; 2009 Mar 30; Dallas, Texas, USA.

53. Wysocki J, Daniels E, Sarkozy D. In: Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered to older infants and children naive to previous immunization. 27th Annual Meeting of the European Society of Paediatric Infectious Diseases; 2009 Jun 9; Brussels, Belgium.

54. Harris RP, Helfand M, Woolf SH et coll. Current methods of the US Preventive Services Task Force: A review of the process. Am J Prev Med. 2001 Apr; 20 (3 Suppl):21-35.